

Traitements du Myélome Multiple chez le sujet âgé en 2024

Dr J.BARBEN, Gériatrie CHU Dijon – UCOG Bourgogne

Dole le 9 février 2024

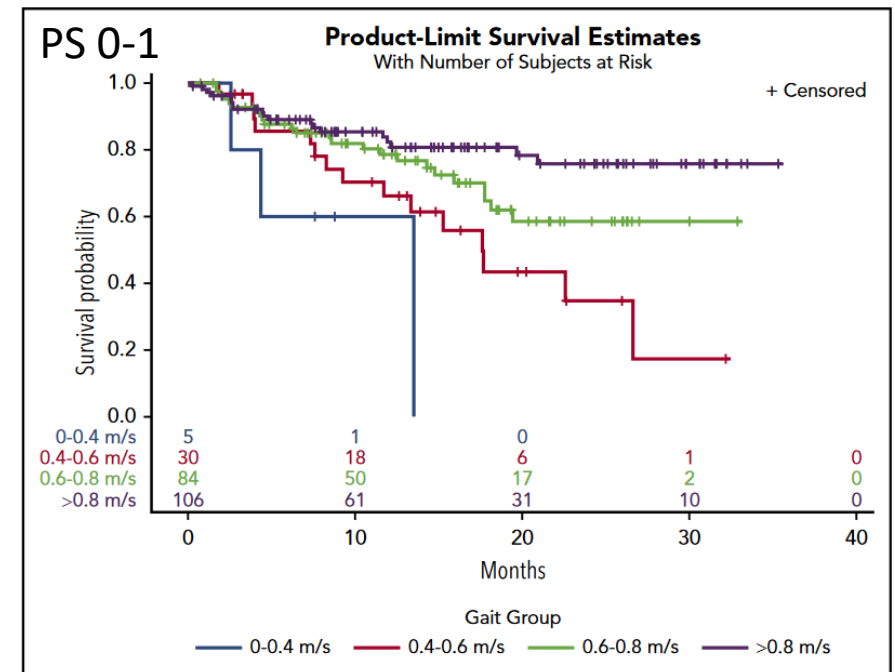
Généralités

- Maladie du sujet âgé : âge médian 69 ans, 1/3 >75 ans, 10% >85 ans
- Moindre impact de la cytogénétique vs jeune
- Fragile : 30% (selon IMWG)
- Prise en compte récente de la fragilité gériatrique en hématologie:
 - Âge avancé facteur de mauvais pronostic : certes
 - Ère pré – anti CD38:
PFS 14 mois OS 29 mois > 80 ans
 - **Vitesse de marche** : $\leq 0,1$ m/s
 - mortalité hémopathie + 20%
 - hospitalisations + 33%

Palumbo, Blood, 2015

Pawlyn, Leukemia, 2020

Liu, Blood, 2019



Décès par MM ou autre?

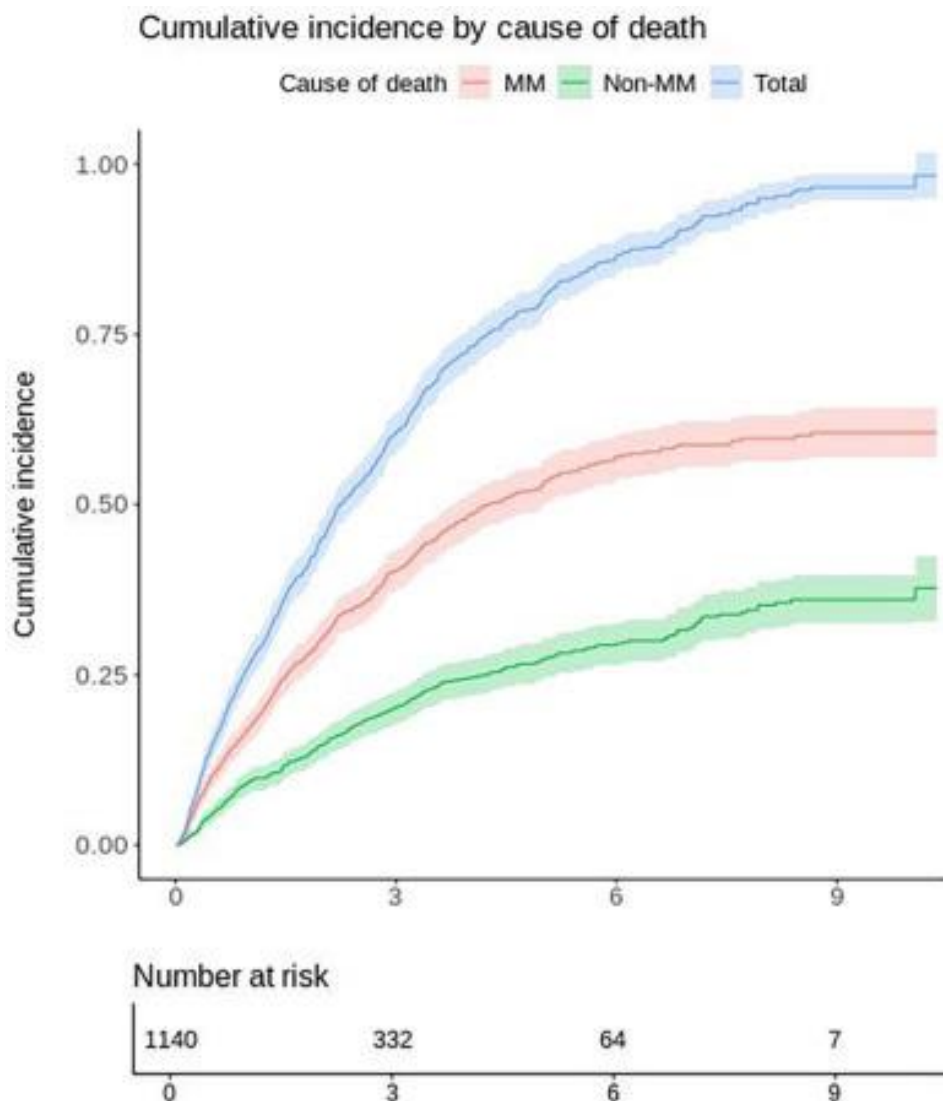


Table 1. Multivariable analysis showing factors associated with MM-specific and non-MM specific causes of death. ≥ 80 ans

Variable	Value	MM-specific cause HR (95% CI)	Non-MM cause HR (95% CI)
Sex	Female	REF	REF
	Male	0.96 (0.81, 1.14)	1.15 (0.91, 1.45)
Rural status and neighbourhood income status	Rural	1.20 (0.86, 1.66)	1.04 (0.70, 1.53)
	Urban in income Q1 (Low income)	REF	REF
	Urban in income Q2	1.45 (1.09, 1.92)	0.64 (0.43, 0.94)
	Urban in income Q3	1.35 (1.01, 1.79)	0.75 (0.52, 1.10)
	Urban in income Q4	1.31 (0.96, 1.77)	0.82 (0.56, 1.19)
Year of diagnosis	2007–2013	REF	REF
	2014–2017	0.82 (0.68, 0.99)	0.83 (0.64, 1.06)
CRAB features present at diagnosis	No	REF	REF
	Yes	1.19 (1.00, 1.41)	1.51 (1.20, 1.90)
Cancer diagnosis in the previous 15 years from index diagnosis	No	REF	REF
	Yes	0.87 (0.69, 1.11)	1.21 (0.88, 1.65)
Novel drugs* within 1 year of diagnosis	No	REF	REF
	Yes	0.84 (0.69, 1.01)	0.79 (0.62, 1.00)

Evaluation fragilité dans le Myélome

Myeloma fitness/frailty risk scores

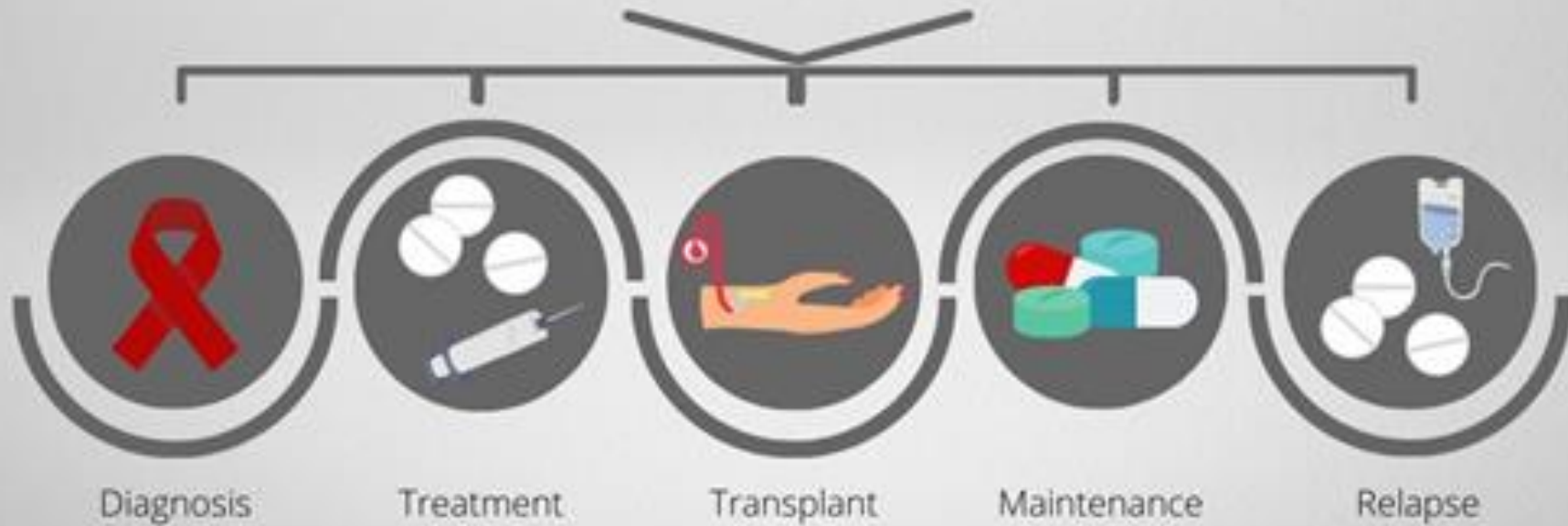
Frailty score	Geriatric domains	Biologic marker	Cytogenetics included?	Score range	Interpretation
IMWG ⁶	ADLs IADLs CCI	None	No	0-2	0 (fit) 1 (intermediate-fit) 2 (frail)
R-MCI ⁷	Age Fried frailty Lung function Renal function Karnofsky performance status	None	Yes	0-9	0-3 (fit) 4-6 (intermediate- fit) 7-9 (frail)
Facon frailty scale ⁸	Age CCI ECOG performance status ⁹	None	No	0-1 ≥2	0-1 (nonfrail) ≥2 (frail)
Myeloma Research Alliance risk profile ¹⁰	Age WHO performance status ⁹	CRP ISS	No	<-0.256 -0.256- -0.0283 >-0.0283	<-0.256 (low risk) -0.256 to -0.0283 (medium risk) >-0.0283 (high risk)
Mayo frailty index ¹¹	Age WHO performance status ⁹	NT- proBNP	No	0-3	0 (stage 1) 1 (stage 2) 2 (stage 3) 3 (stage 4)
Ancona vulnerability score ¹²	CCI WHO performance status ⁹	None	No	0-2	0 (low) 1 (intermediate) 2 (high)

CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide; WHO, World Health Organization.

Treatment of Older Adults or Frail Patients with Multiple Myeloma

Grant S., Freeman C., Rosko AE

Frailty in Myeloma: A Challenging Trajectory



Traitement du MM : des avancées

- VRd: bortezomib, lenalidomide, dexamethasone
- D – Rd; daratumumab, lenalidomide, Dexamethasone
- D-VMP : dara, bortezomib, melphalan, prednisone

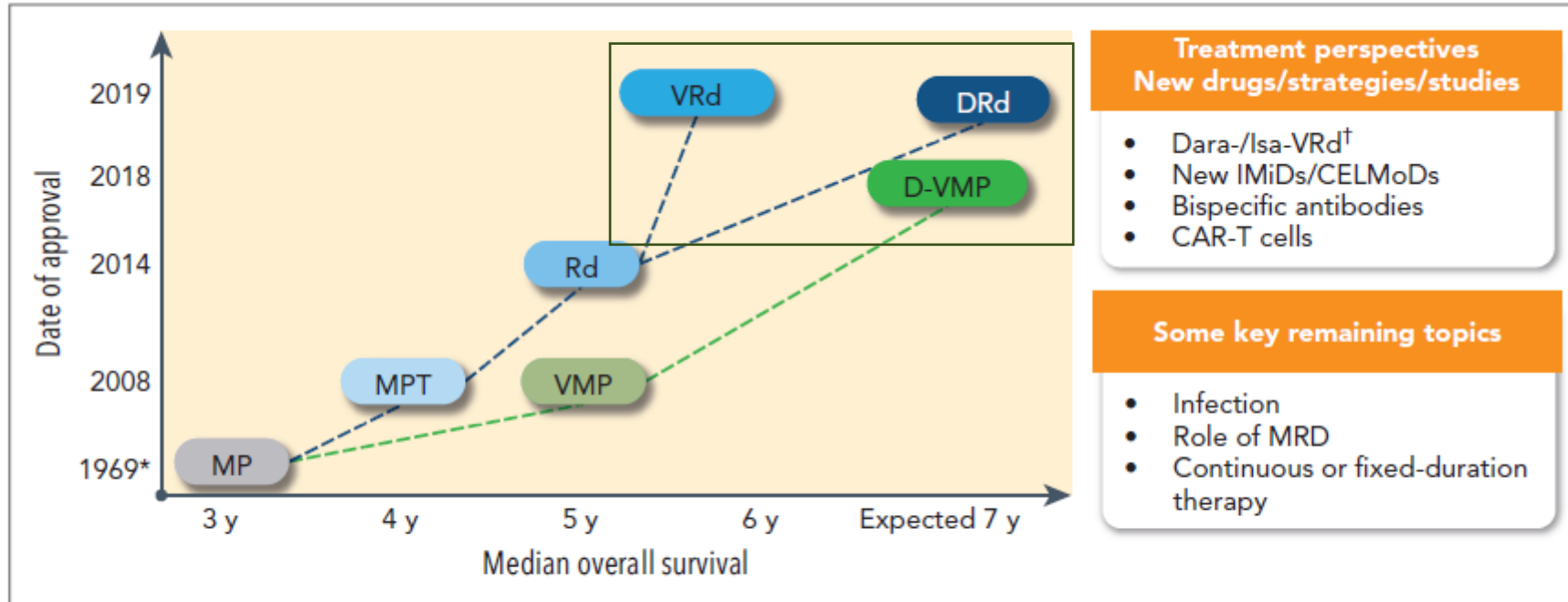


Figure 1. Treatment landscape and perspective in newly diagnosed transplant-ineligible patients: regimens, date of approval (European Medicines Agency), and OS.

* indicates the publication date, not an approval date; †, #NCT03319667 and #NCT03652064. CAR-T, chimeric antigen receptor T cell; CELMoDs, cereblon E3 ligase modulation drugs; Dara, daratumumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; MRD, minimal residual disease.

Traitements et toxicités

Immunomodulateurs (-imides)

- Lenalidomide (REVLIMID) / pomalidomide
- ES:
 - **Cytopénies ++** (d'où semaine de pause)
 - **Thromboses ++**
 - Dig, asthénie, neuropathie avec thalidomide

Inhibiteurs du protéasome (-omibs)

- Bortezomib (VELCADE), carfilzomib (KYPROLIS), ixazomib (NINLARO)
- ES:
 - **Neuropathie périphérique**
 - Thrombopénie
 - **Chutes +36% bortezomib**
 - **Zona**
 - **Evts cardiovasculaires (carfilzomib)**

Ac Anti-CD38 : daratumumab

- ES:
 - infections
 - neutropénies
 - *asthénie*

Dexamathasone

- ES:
 - pneumocystose
 - Confusion, chutes, CV etc...

Avancée majeure : daratumumab Ac anti-CD38

Dara – VMP ALCYONE study

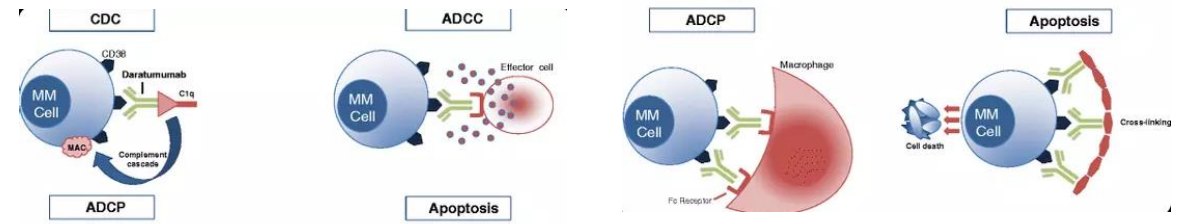
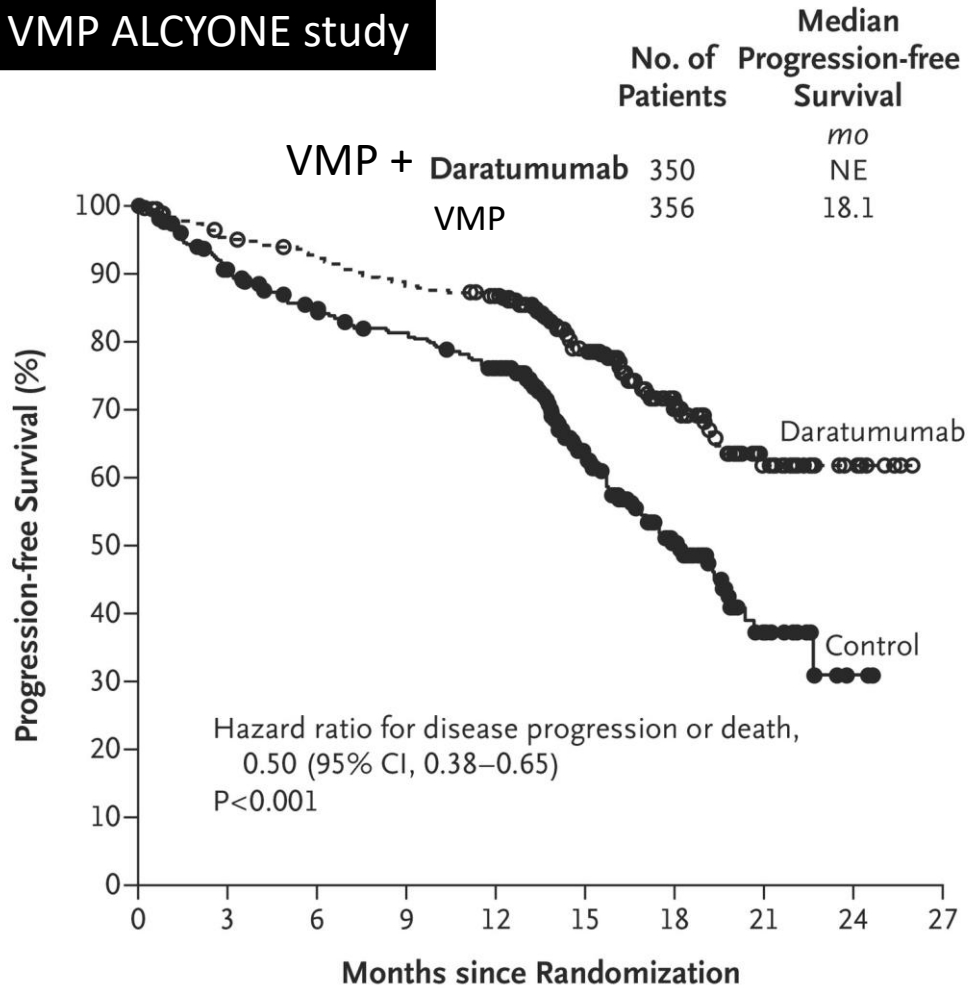


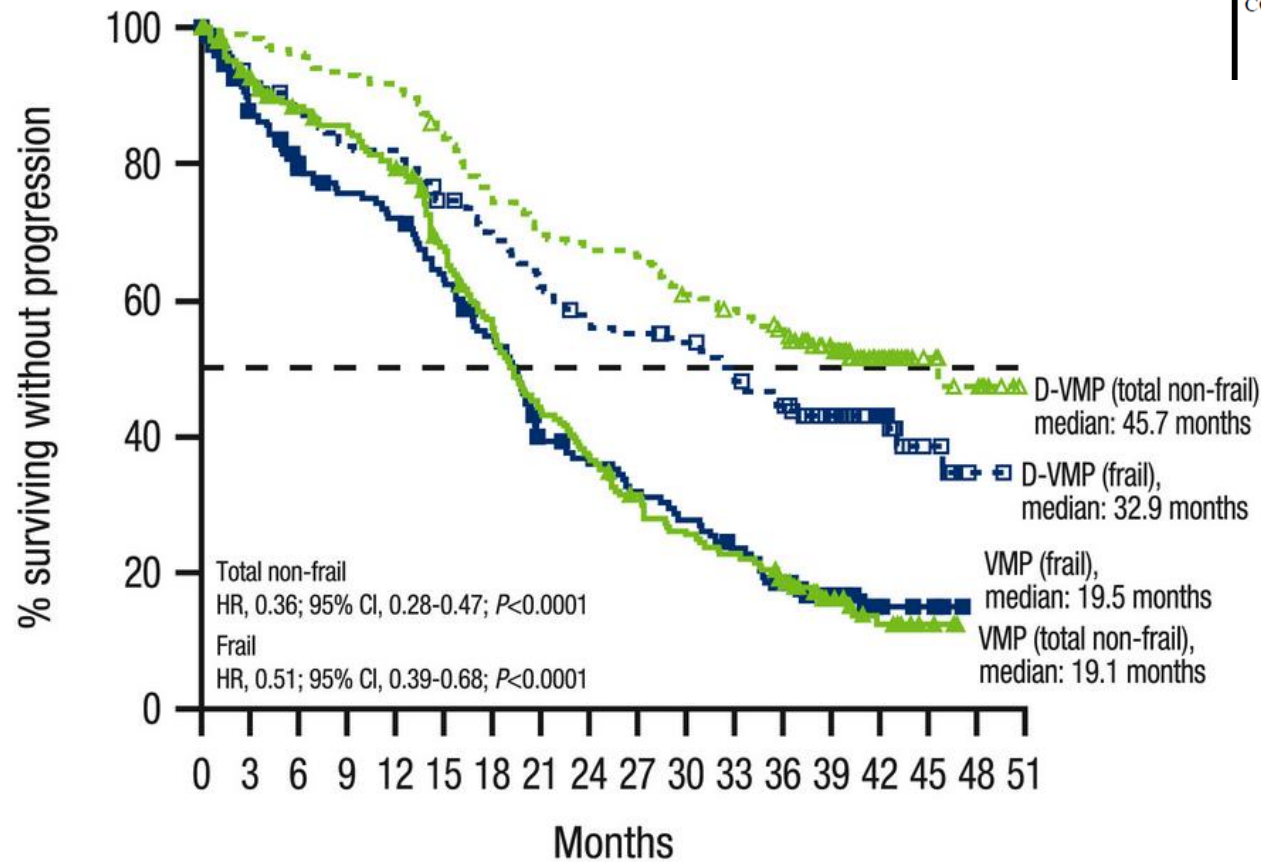
Table 3. Most Common Adverse Events during Treatment in the Safety Population.*

Event	Daratumumab Group (N=346)		Control Group (N=354)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients (percent)</i>				
Hematologic adverse events				
Neutropenia	172 (49.7)	138 (39.9)	186 (52.5)	137 (38.7)
Thrombocytopenia	169 (48.8)	119 (34.4)	190 (53.7)	133 (37.6)
Anemia	97 (28.0)	55 (15.9)	133 (37.6)	70 (19.8)
Nonhematologic adverse events				
Peripheral sensory neuropathy	98 (28.3)	5 (1.4)	121 (34.2)	14 (4.0)
Diarrhea	82 (23.7)	9 (2.6)	87 (24.6)	11 (3.1)
Pyrexia	80 (23.1)	2 (0.6)	74 (20.9)	2 (0.6)
Nausea	72 (20.8)	3 (0.9)	76 (21.5)	4 (1.1)
Infections	231 (66.8)	80 (23.1)	170 (48.0)	52 (14.7)
Upper respiratory tract infection	91 (26.3)	7 (2.0)	49 (13.8)	5 (1.4)
Pneumonia	53 (15.3)	39 (11.3)	17 (4.8)	14 (4.0)
Second primary cancer†	8 (2.3)	NA	9 (2.5)	NA
Any infusion-related reaction	96 (27.7)	17 (4.9)	NA	NA

Sanchez, J hematol oncol, 2016
Mateos, NEJM, 2018

Subgroup	Group	Group	Group	Group	Hazard Ratio (95% CI)
	no. of progression events or deaths/total no.		median progression-free survival (mo)		
Age					
<75 yr	60/246	101/249	NE	17.9	0.49 (0.36–0.68)
≥75 yr	28/104	42/107	NE	20.4	0.53 (0.32–0.85)

Avancée majeure : daratumumab Ac anti-CD38



Patients at risk

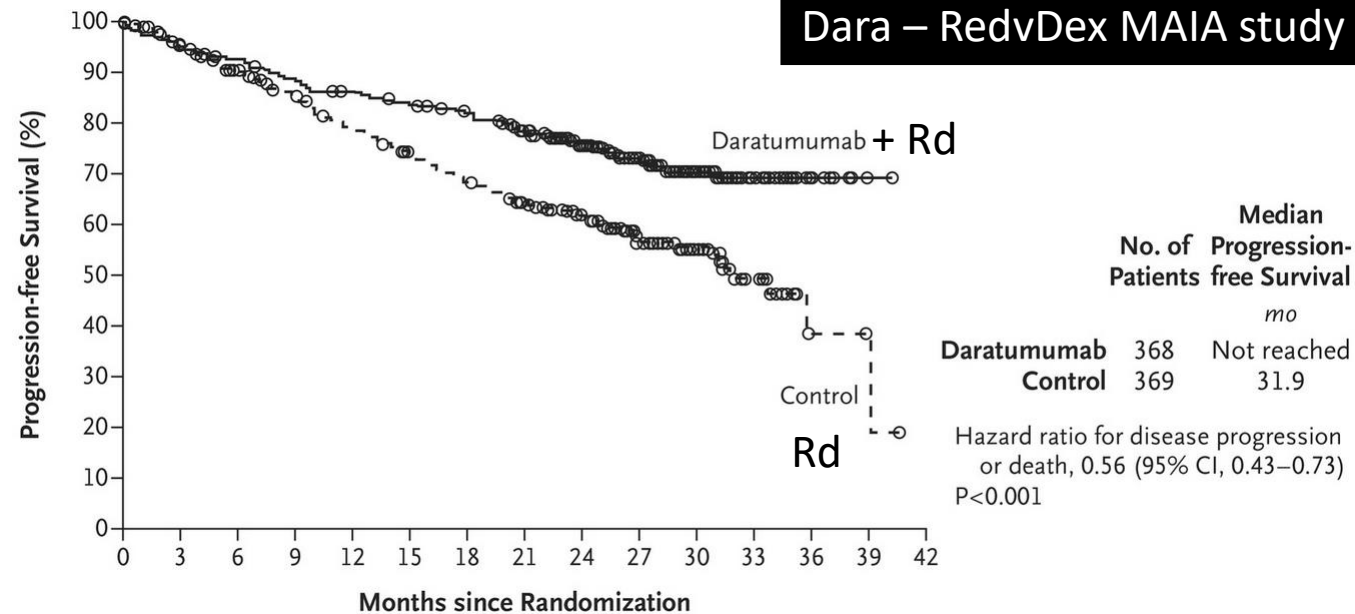
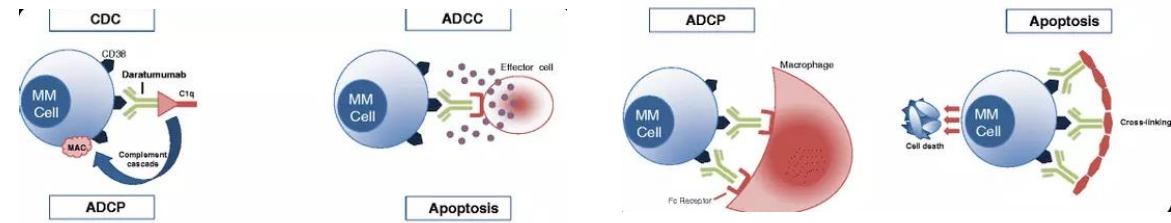
VMP (total non-frail)	204	179	166	160	148	122	100	78	66	54	44	39	30	16	9	3	0	0
D-VMP (total non-frail)	187	181	177	171	167	153	139	128	123	121	111	105	98	66	35	15	8	0
VMP (frail)	152	125	112	103	98	85	71	50	44	39	34	28	21	13	6	4	0	0
D-VMP (frail)	163	141	135	127	125	112	104	92	84	81	77	68	62	47	28	11	1	0

Dara – VMP ALCYONE study : chez fragiles ?

Category	Score	ECOG PS score	
Age		0	0
≤75 years	0	1	1
76–80 years	1	≥2	2
>80 years	2	Sum of scores	
CCT ^b		Fit	0
≤1	0	Intermediate	1
>1	1	Total-non-frail	0-1
		Frail	≥2

Tox	D-VMP frail	D-VMP no frail	VMP frail	VMP no frail
Neutropenia G 3/4	41.3%	39.2%	34.4%	42.4%
Thrombénia G 3/4	36.9%	32.8%	39.1%	36.9%
Neuropathie périph G3/4	0.6%	2.2%	5.3%	3.0%
Pneumonie sévère	11.9%	11.8%	3.3%	3.4%
Stop treat	8.8%	5.4%	12.6%	6.9%

Avancée majeure : daratumumab Ac anti-CD38



Subgroup	Daratumumab Group no. of progression events or deaths/total no.	Control Group	Daratumumab Group median progression-free survival (mo)	Control Group	Hazard Ratio (95% CI)
Age					
<75 yr	48/208	78/208	NE	33.7	0.50 (0.35–0.71)
≥75 yr	49/160	65/161	NE	31.9	0.63 (0.44–0.92)

Table 3. Most Common Adverse Events and Second Primary Cancers Reported during Treatment in the Safety Population.*

Event	Daratumumab Group (N=364)		Control Group (N=365)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
<i>number of patients (percent)</i>				
Hematologic adverse events				
Neutropenia	207 (56.9)	182 (50.0)	154 (42.2)	129 (35.3)
Anemia	126 (34.6)	43 (11.8)	138 (37.8)	72 (19.7)
Leukopenia	68 (18.7)	40 (11.0)	34 (9.3)	18 (4.9)
Lymphopenia	66 (18.1)	55 (15.1)	45 (12.3)	39 (10.7)
Nonhematologic adverse events				
Infections	314 (86.3)	117 (32.1)	268 (73.4)	85 (23.3)
Pneumonia	82 (22.5)	50 (13.7)	46 (12.6)	29 (7.9)
Diarrhea	207 (56.9)	24 (6.6)	168 (46.0)	15 (4.1)
Constipation	149 (40.9)	6 (1.6)	130 (35.6)	1 (0.3)
Fatigue	147 (40.4)	29 (8.0)	104 (28.5)	14 (3.8)
Peripheral edema	140 (38.5)	7 (1.9)	107 (29.3)	2 (0.5)
Back pain	123 (33.8)	11 (3.0)	96 (26.3)	11 (3.0)
Asthenia	117 (32.1)	16 (4.4)	90 (24.7)	13 (3.6)
Nausea	115 (31.6)	5 (1.4)	84 (23.0)	2 (0.5)
Second primary cancer†	32 (8.8)	NA	26 (7.1)	NA
Invasive second primary cancer	12 (3.3)	NA	13 (3.6)	NA
Any infusion-related reaction	149 (40.9)	10 (2.7)	NA	NA

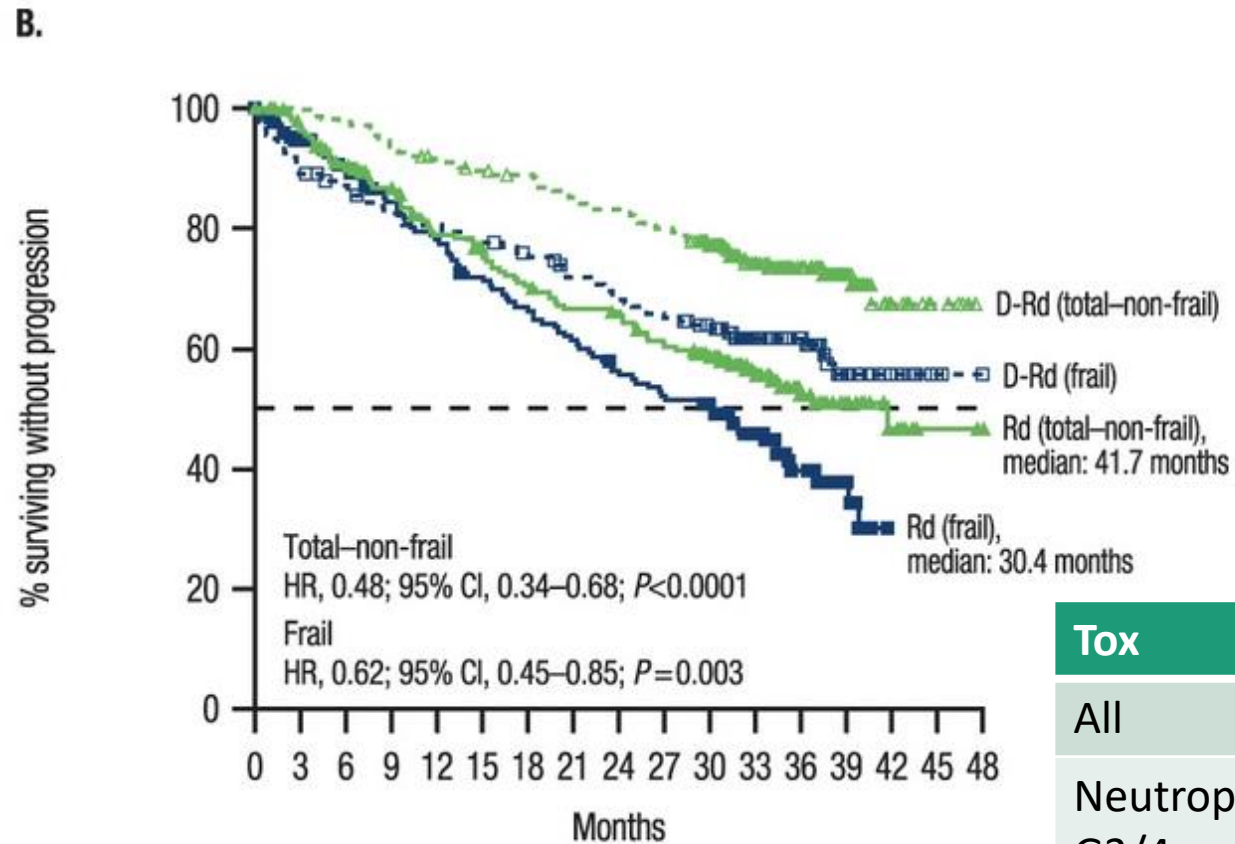
* The safety population included all patients who received at least one dose of the trial treatment. Adverse events of any grade that were reported in more than 30% of patients in either treatment group and grade 3 or 4 adverse events that were reported in more than 10% of patients in either treatment group are listed. NA denotes not applicable.

† The presence of a second primary cancer was prespecified in the statistical analysis plan as an adverse event of clinical interest.

Facon, NEJM, 2019

Avancée majeure : daratumumab Ac anti-CD38

Dara – RevDex MAIA study : chez fragiles ?



Patients at risk

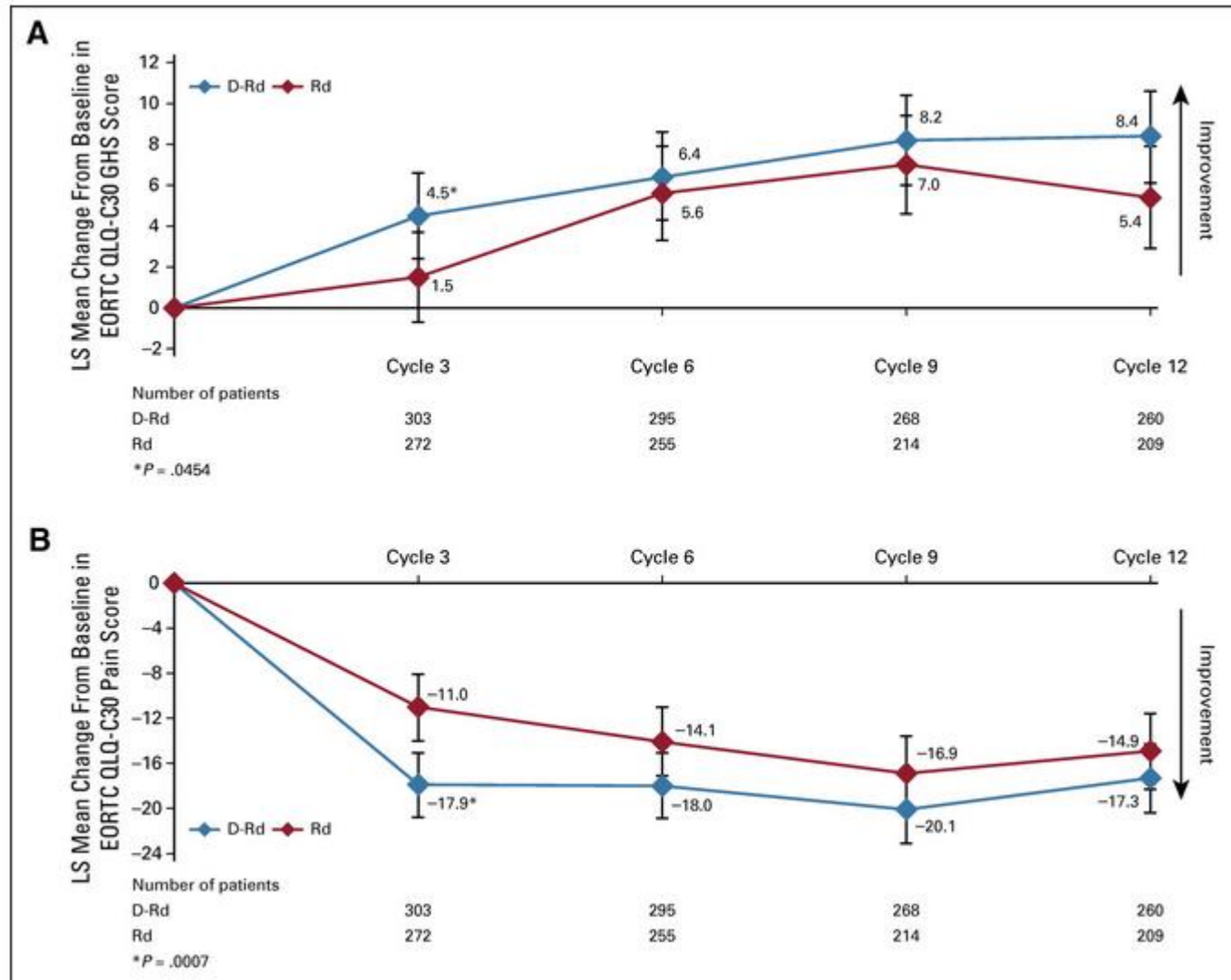
Rd (total-non-frail)	200	188	173	159	142	134	124	117	115	104	96	64	40	21	10	2	1
D-Rd (total-non-frail)	196	195	190	183	176	171	168	161	157	151	136	106	78	43	12	5	0
Rd (frail)	169	145	134	121	112	102	95	87	79	73	65	49	24	12	0	0	0
D-Rd (frail)	172	152	145	137	133	129	122	115	109	105	97	68	53	27	12	2	1

Category	Score
Age	
≤75 years	0
76–80 years	1
>80 years	2
CCI ^b	
≤1	0
>1	1
ECOG PS score	
0	0
1	1
≥2	2
Sum of scores	
Fit	0
Intermediate	1
Total-non-frail	0–1
Frail	≥2

Tox	D-Rd frail	D-Rd no frail	Rd frail	Rd no frail
All	94,6%	89,3%	89,2%	82,9%
Neutropenia G3/4	57.7%	45,4%	33.1%	37.2%
Pneumonie severe	17.9%	10.7%	8.4%	9.0%
Stop treat	10.1%	6.6%	19.3%	15.6%

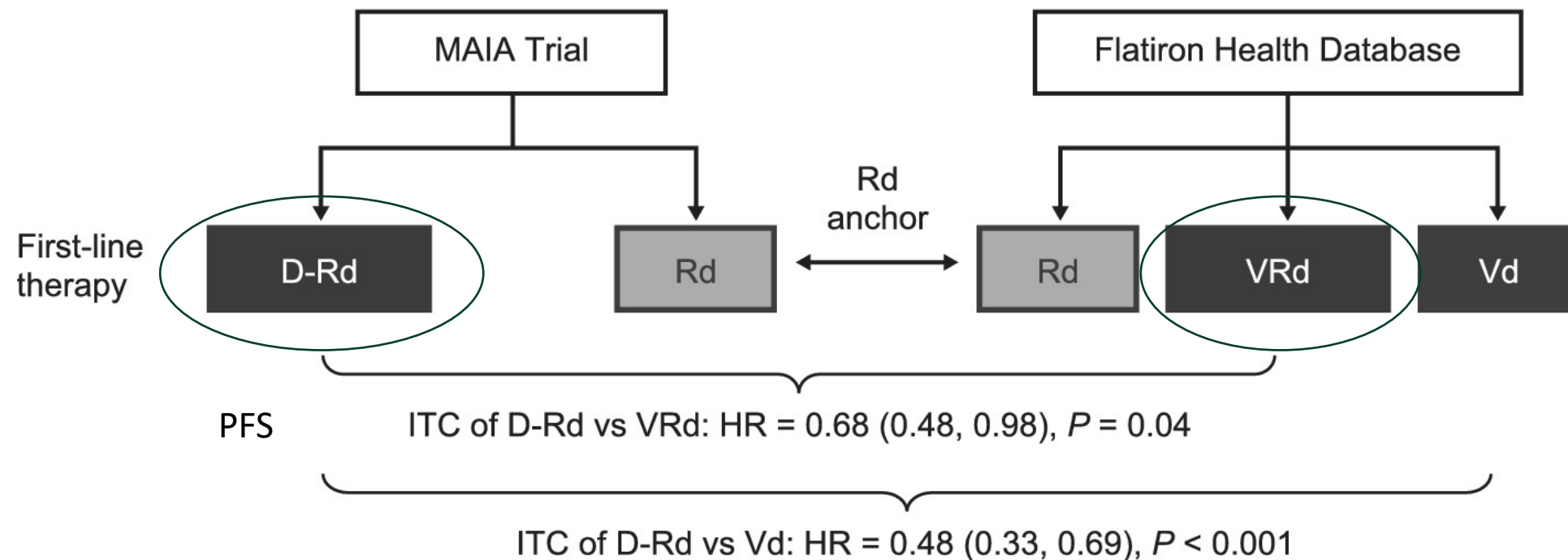
Avancée majeure : daratumumab Ac anti-CD38

Amélioration qualité de vie



Avancée majeure : daratumumab Ac anti-CD38

Comparaison indirecte D-Rd vs VRd



Quels traitements chez le "vieux" ?

Table 2. Phase 3 trials with older patients ineligible to receive transplantation

	MAIA DRd [†]	ALCYONE D-VMP [†]	SWOG VRd ^{‡,§,}	ENDURANCE VRd [‡]	TOURMALINE IRd	ENDURANCE KRd ^{‡,¶}	First Rd [#]	MAIA Rd	SWOG Rd ^{‡,§}	TOURMALINE Rd	ALCYONE VMP	CLARION VMP
Follow-up (median), mo	64.5	40.1	84	NR	53.3	NR	NR	64.5	84	55.8	40.1	22
Number of patients	368	350	235	542	351	545	535	369	225	354	356	477
Age (median), y	73	71	63	64	73	65	73	74	63	74	71	72
<65 y, %	1	10.3	61	50	3.1	50	6	1	53	2.3	6.7	7.3
≥70 y, %	78	NR	NR	31	NR	32	NR	80	NR	NR	NR	NR
≥75 y, %	43	29.7	NR	NR	43	NR	35	44	NR	44	30.1	30.4
ORR, %	93	91	90	84	82	87	81	81	79	80	74	79
≥Complete response, %	51	NR	24	15	26	18	22	30	12	14	NR	23
Minimal residual disease (10 ⁻⁵)	32	28	NR	NR	NR	NR	NR	11	NR	NR	7	15.5
PFS (median), mo	61.9	36.4	34 (>65 y)	34.4	35.3	34.6	26	34.4	24 (>65 y)	21.8	19.3	22.1
OS (median), mo	NR	NR	65 (>65 y)	NR	NR	NR	59	65.5	56 (>65 y)	NR	NR	NR

Facon, Blood, 2024

Quels traitements chez le "vieux fragile"?

Table 3. Frailty analysis in MAIA, ALCYONE, and HOVON143 study results

	MAIA ⁴⁸		ALCYONE ⁷⁰		HOVON143 ⁶⁷
	DRd	Rd	D-VMP	VMP	IDd
Follow-up (median), mo	36.4*		40.1*		22.9
Frail patients, %	46.7		44.6		100
PFS in frail patients, (median), mo	NR	30.4	32.9	19.5	13.8
ORR, %	87.2	78.1	88.3	72.4	78
Death within 60 d, %	6	3.6	4.4†	5.3†	8
Grade ≥3 treatment-emergent adverse events, %	94.6	89.2	79.4	81.5	30 (hematologic) 74 (nonhematologic)
Grade ≥3 pneumonia, %	19.6	10.2	14.4	5.3	NR

*OS results not presented (not mature).

Facon, Blood, 2024

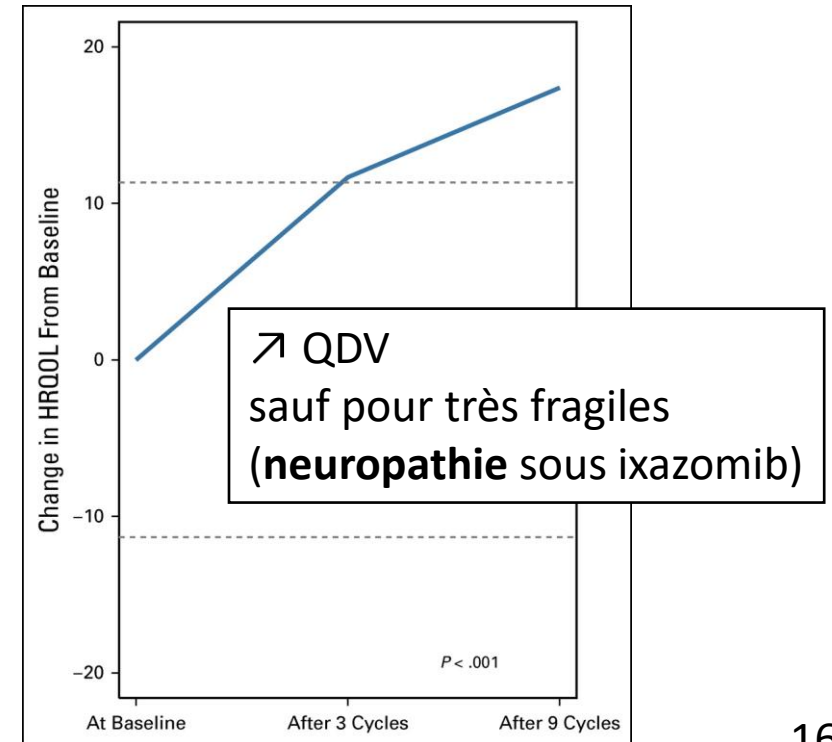
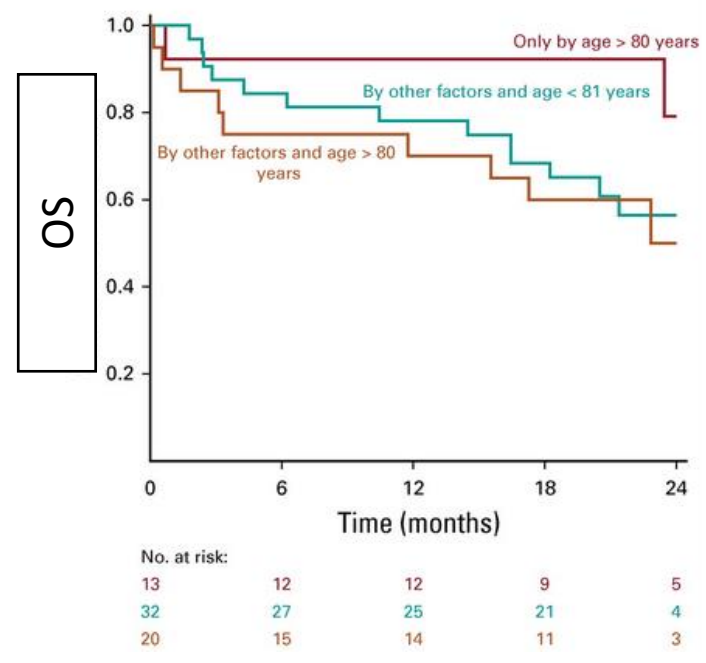
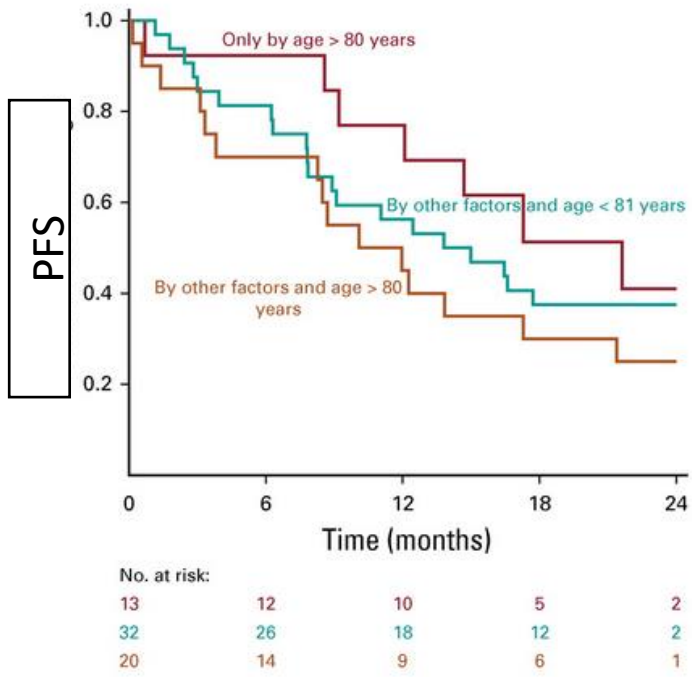
Des études spécifiques au "vieux fragile"?

HOVON 143 (phase 2):

- Dara + ixazomib + dexta low dose ; 65 patients fragiles (IMWG)
- ORR 78%, PFS 13,8 mois, 12months OS 78%
- 51% arrêt prématuré induction ; 6% mauvaise compliance,
- 8% mortalité à 2 mois (80% pour tox)

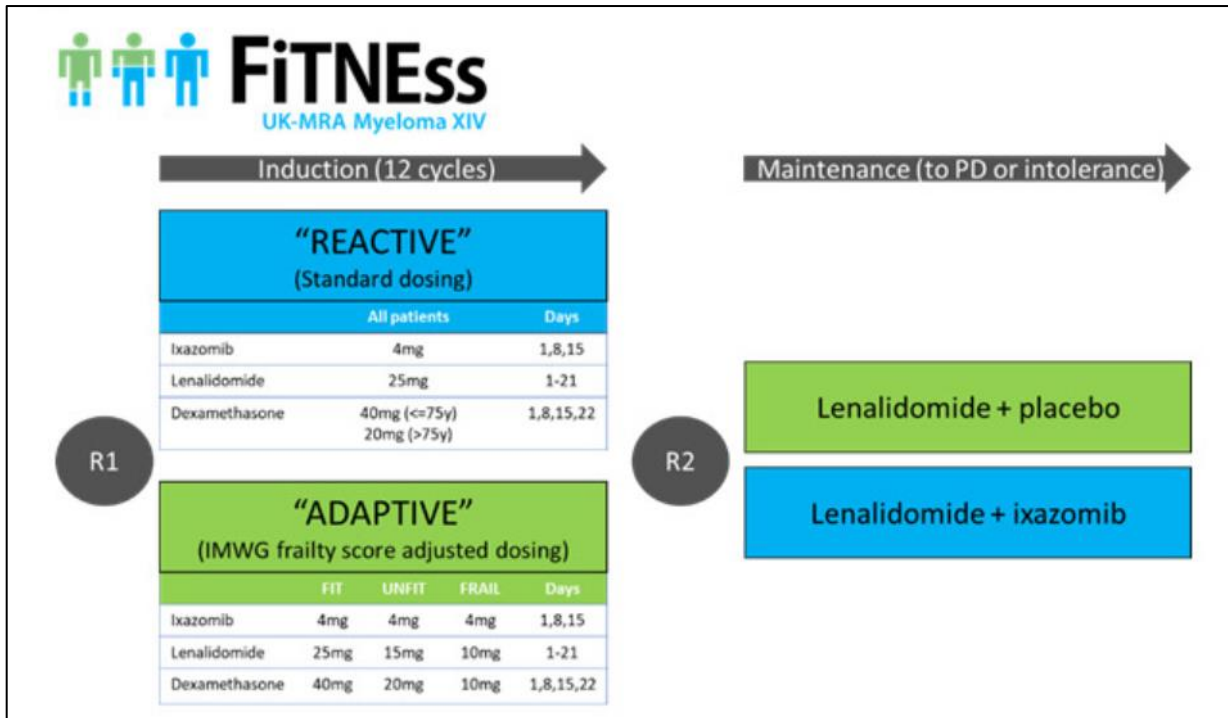
TABLE 1. Demographics at Registration of Eligible Frail Patients

Ixa-Dara-dex	Frail (N = 65)
Median age, years (range)	81 (70-92)
> 80 years (%)	33 (51)
Frail based on age alone (%)	13 (20)
Frail based on only other frailty parameters (%)	32 (49)
Frail based on both age > 80 and other frailty parameters (%)	20 (31)



Des études spécifiques au "vieux fragile"?

En cours:



IFM2017-03 Trial

DRd vs Rd

Avec interruption précoce dexaméthasone

Une adaptation majeure = dexaméthasone

- Jeune: 40mg
- 75 ans : dexaméthasone 20 mg J1J8J15J22
- HOVON 143 : dexa 20 mg (J1J8J15J22 x 2 cycles) puis 10 mg / 2 à 4 semaines
- <80 ans intermediate-fit Larocca Blood 2021: Rd 9 cycles puis Rev maintenance seule vs Rd = meilleure tolérance et efficacité idem
- Futur : épargne précoce DXM voire épargne tout court chez fragile?

Traitements et prophylaxies

- Thromboses sous -imides
ELIQUIS 2,5 x 2/j (ou HBPM prophylactique)
- ZONA (sous -omib et sous antiCD38)
Valaciclovir 500mg/j jusque 6 semaines après stop traitement
- PNEUMOCYSTOSES sous DXM:
BACTRIM
- Bisphosphonates systématiques dès début du traitement
- Vaccinations ++

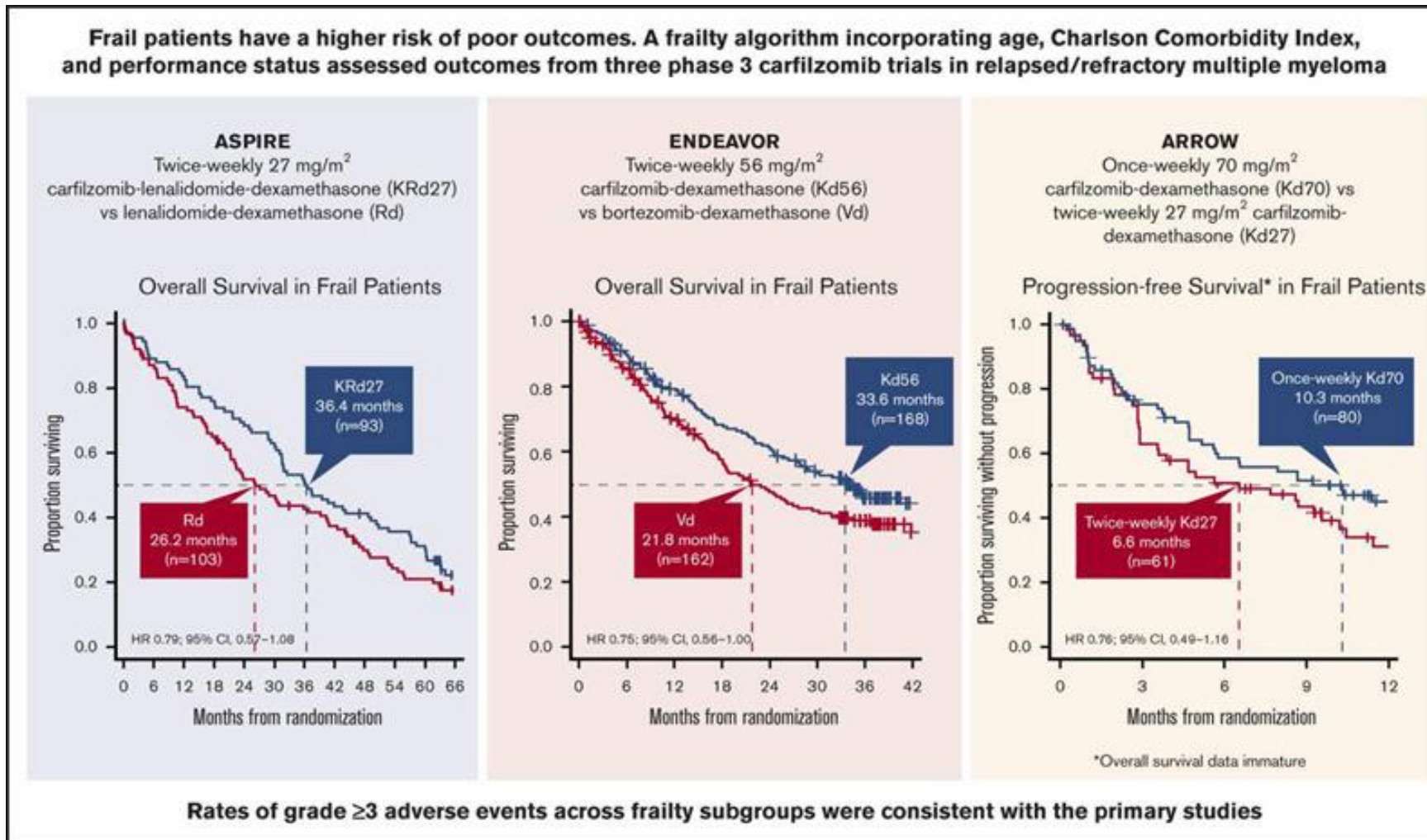
Mais aussi attention aux soins "de support" gériatriques

- Vitesse de marche ? → kiné , APA
- dénutrition ? → diét, CNO, conseils
- fragilité cognitive ? → prise en charge spécifique et prévention confusion
- fragilité thymique ? → psychothérapie +/- psychotrope
- fragilité sociale / isolement / épuisement aidant ? → soutien social
- polymédication ? 63% de PM et 54% de PIMs → traitement du MM + prophylaxie + Tt symptomatique + traitement de fond ...

Machado, J Oncol Pharm Pract, 2023

Quid des rechutes ?

En Europe: 61% patients 2de ligne, 38% 3è ligne



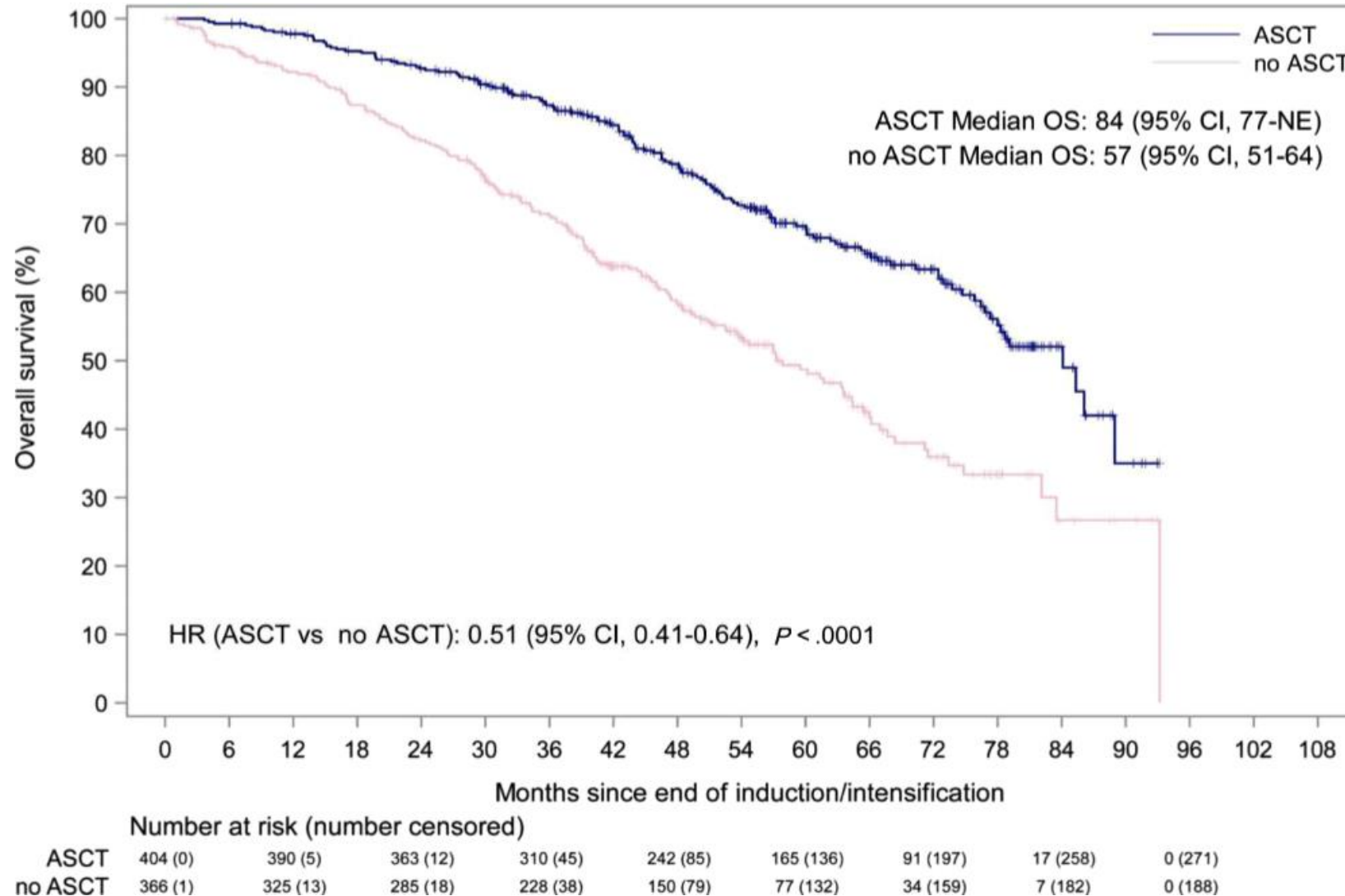
Niveau de fragilité évalué a postero ≠ vraie fragilité

/!\ ES neuro et cardio

Néanmoins gain de survie;
Mais QdV?
Progression fragilité?

Et la greffe?

OS in matched population aged 64 to 70 years treated with or without ASCT, from myeloma XI subanalysis



- Chez le fit pas gériatrique pourquoi pas
- Chez le fragile....

*Autologous stem cell transplantation is safe and effective for **fit** older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial Pawlyn, Haematologica, 2020*

Cas clinique

Myélome et Cancers multiples



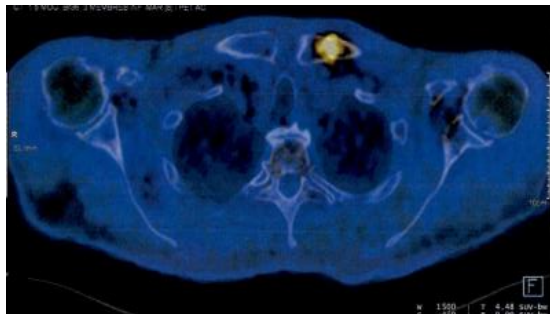
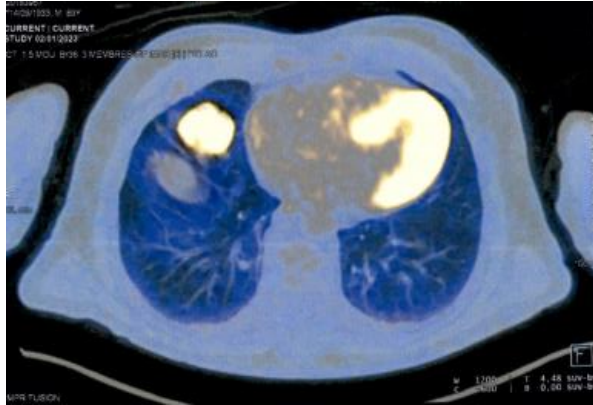
Mr B, 89 ans

02/2023 : consultation d'oncogériatrie pour avis quand à prise en charge d'un carcinome épidermoïde bronchique T2N0M0

ATCD:

- LMNH zone marginale simple surveillance
- Polyneuropathie sensitive distale des mbs inférieurs (OH), amylose AL possible
- Gammopathie IgA lambda, suivi en médecine interne, considéré transformé en MM indolent depuis 06/2021 pic IgA 8g/L plasmocytose médullaire 16%, B2m 3,44 mg/L, pas de traitement car pas de critères CRAB et « devant une qualité de vie préservée et l'âge avancé du patient, il a été décidé de ne pas proposer de traitement » ; idem en 02/2022
- hypertension artérielle, gastrite à Helicobacter pylori, chirurgie du
- canal carpien, PTH gauche en 2000 et PTH droite en 2012, PTG droite en 2010,
- acromioplastie bilatérale. Presbyacousie bilatérale appareillée mais appareil non porté.
- Lunettes de vue
- Tabagisme sévré il y a une cinquantaine d'années, estimé à 10 paquets/année,
- consommation éthylique modérée

Histoire pulmonaire (janvier – février 2023)



Bronchites à répétition plusieurs mois

Masse 4 cm lobe moyen + ADP

Biopsie = Carcinome épidermoïde PD-L1 neg

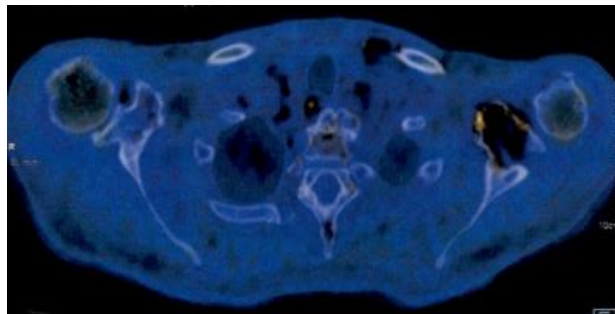
TEP:

masse

+ ADP

+ multiples lésions osseuses (scapula gauche, corps de L5, T12, L2, 1/3 proximale clavicule gauche) « évocatrices de lésions myélomateuses »

Question posée à l'oncogériatre : radiothérapie stéréotaxique pulmonaire envisageable?



Evaluation oncogériatrique

ADL 6/6 , IADL 7/8 (lessive) , vit avec sa femme maison aide-ménagère / 15 jours, conduit encore

80kg pour 1,68m, IMC 28,4 kg/m² (stable)

Cognitif : MMSE 27/30, test des 5 mots du Dubois à 20/20, cadran de l'horloge à 30/30, pas de fragilité.

Thymique : RAS.

Moteur : troubles équilibre et douleurs distales, marche avec une canne, sort peu du domicile.

Social : pas de demande

Traitements : ÉSOMEPRAZOLE 20 mg, PARACETAMOL, LERCAN 10 mg, Vitamine D tous les trois mois, AERIUS 5 mg 1 matin et soir, GABAPENTINE 400 1 matin midi et soir mais pris uniquement 2 x par jour selon le patient, TAMSULOSINE LP 0,4 1/jour

Vaccins: covid X 5, grippe annuelle

Se plaint de douleurs multiples et de difficultés à la marche

OMS 2, dysesthésies distales, douleurs membres inférieurs majeures, mycose inguinal, dents mauvais état, pas de douleur palpation osseuse

Bio: Hb 10 g/dL, VGM 96, leuco 3,7 G/L PNN 1,7 G/L, Pq 82 G/L,

Ca corrigé : 3,27 mmol/L

Creat 177 vs 105 μ mol/L

Pic IgA 52 g/L, CL Lambda 900, B2m 10 mg/L

plasmocytose medullaire 41%, t(11;14) TP 53 non muté

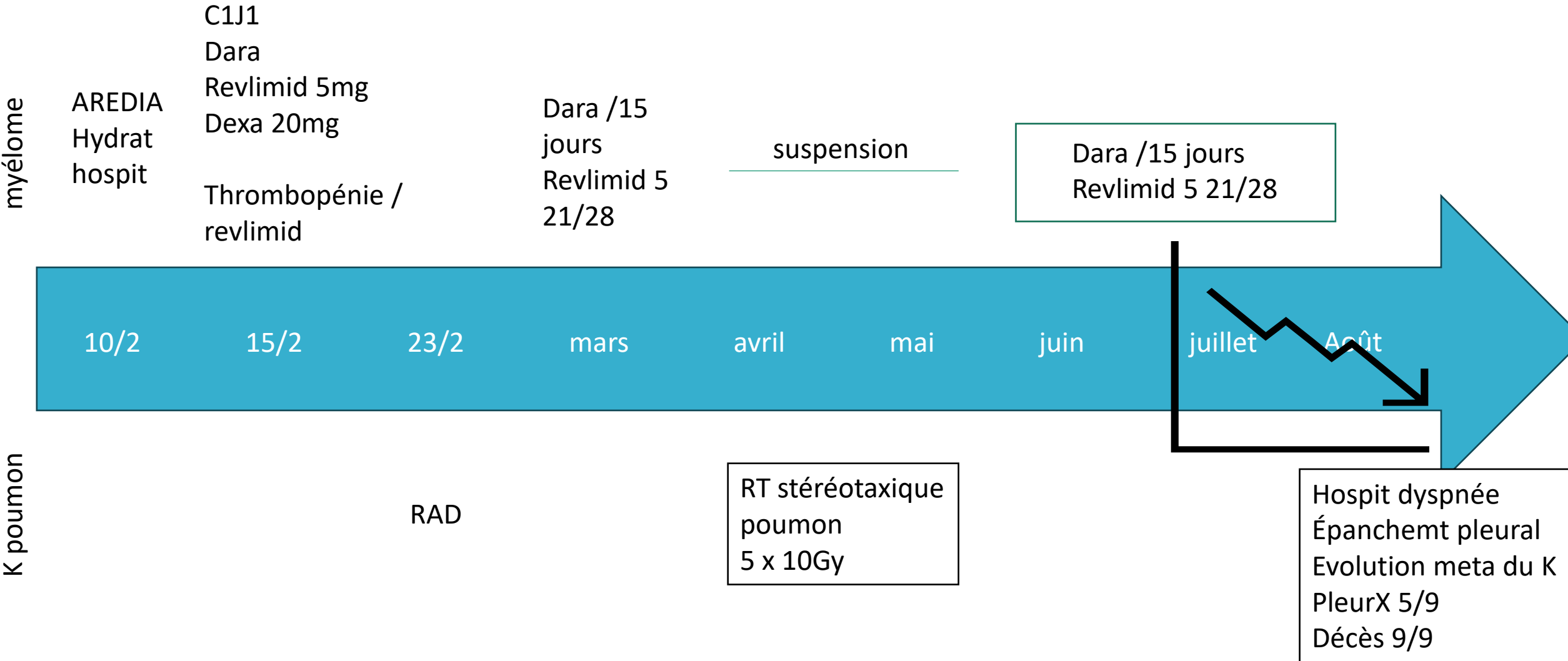
Clinique et biologie

La suite

L'oncogériatre téléphone:

- À l'oncothoracique: ok pour les rayons mais on a un problème
- À l'interniste qui le suit: « il est vieux, je lui ferai rien »
- À l'hématologue: « olala mais il est symptomatique faut traiter! »
- À ses collègues de gériatrie pour l'hospitaliser

Suite...et fin



Conclusions



Des avancées ++ (anti CD38)
↘ dose DXM chez fragiles



Prise en compte progressive
fragilité



Nécessaires études dédiées aux
fragiles car tox des traitements
(-omibs)



Collaboration à renforcer
hématos (gestion traitements)
↔ oncogéiatres (aide à
décision, prise en charge
fragilités)